

PCTORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 9/24, 31/40	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 95/26713 (43) Date de publication internationale: 12 octobre 1995 (12.10.95)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR95/00417</p> <p>(22) Date de dépôt international: 31 mars 1995 (31.03.95)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 94/03895 1er avril 1994 (01.04.94) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): BIOTEC CENTRE S.A. [FR/FR]; 12, avenue de Concy, F-45071 Orléans Cédex 2 (FR).</p> <p>(72) Inventeur; et (75) Inventeur/Déposant (US seulement): BROMET, Norbert, Emile [FR/FR]; L'Orée-de-Sologne, 3, rue Gustave-Flaubert, F-45100 Orléans-la-Source (FR).</p> <p>(74) Mandataires: GUTMANN, Ernest etc.; Ernest Gutmann-Yves Plasseraud S.A., 3, rue Chauveau-Lagarde, F-75008 Paris (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: CA, JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</i></p>
<p>(54) Title: HETEROFUNCTIONAL, MUCOADHESIVE DOSAGE FORM</p> <p>(54) Titre: COMPOSITION GALENIQUE MUCOADHESIVE HETEROFONCTIONNELLE</p> <p>(57) Abstract</p> <p>Mucoadhesive dosage form combining at least two controlled release formulations, with different release rates, selected from fast, medium, slow and very slow release forms.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>L'invention concerne une formulation galénique mucoadhésive associant au moins deux formulations à libération contrôlée de vitesses différentes choisies parmi des formes à libération rapide, semi-rapide, lente et très lente.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brsil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

**COMPOSITION GALENIQUE MUCOADHESIVE
HETEROFONCTIONNELLE**

La présente invention est relative à une formulation galénique permettant d'administrer des produits tels la mélatonine ou ses dérivés en associant une dose de charge permettant une action rapide et dans le cas de la mélatonine (ou de ses dérivés) un signal chronobiologique clair et d'une ou plusieurs doses libérées progressivement, permettant d'assurer une mise à disposition de produits dans l'organisme rapidement, et de façon prolongée.

De façon générale, la présente invention est relative à toute formulation mucoadhésive associant au moins deux formulations à libérations contrôlées de vitesses différentes, depuis une forme rapide jusqu'à une forme à libération prolongée.

Le produit est particulièrement avantageux lorsque la formulation est appliquée à une administration conjointe par voie transmucoale ou sublinguale et par voie orale ou la composition galénique associe une forme orale rapide à une forme orale à libération contrôlée et une forme transmucoale au sein d'un seul comprimé buccal mucoadhésif.

La mélatonine (N-acetyl-5-méthoxytryptamine) est une hormone endogène synthétisée par l'épiphyse (ou glande pinéale) et impliquée entre autre dans la régulation du rythme circadien, dans l'inhibition du développement gonadique et dans la régulation de l'ovulation.

Elle présente la particularité d'être libérée pendant la nuit uniquement chez les mammifères, et en particulier chez l'homme.

2

Dans l'organisme, cette molécule est catabolisée dans le foie et les reins pour former entre autre la 6-hydroxy-mélatonine.

Une caractéristique importante de la mélatonine est son rythme circadien de sécrétion très marqué ; en effet, les taux plasmatiques de cette hormone sont faibles pendant le jour (inférieurs à 10 pg/ml) et sont élevés pendant la nuit (de l'ordre de 70 pg/ml) chez l'homme (1, 2).

La relation entre le cycle de la mélatonine, c'est-à-dire ses variations de concentrations dans le plasma et le cycle du sommeil, n'est pas claire, mais la mélatonine peut aider à organiser ou réorganiser les cycles circadiens.

Dans la présente demande, la mélatonine et ses dérivés seront utilisés et décrits comme principes actifs administrés dans la composition galénique mucoadhésive hétérofonctionnelle.

Elle représente un exemple particulièrement significatif du fait des caractéristiques mêmes de l'action de ce composé qui doit à la fois atteindre rapidement la circulation systémique et présenter concomitamment une libération progressive permettant ainsi une mise à disposition immédiate, puis prolongée du produit.

Tout type de composé comme les dérivés de la mélatonine substitués en 2 ou en 6 par des halogènes, ou encore tout autre dérivé tel que décrit dans les demandes de brevets WO88/07367 ou WO89/04659 ou d'autres substances à effet pharmacologique nécessitant à la fois une libération rapide allant d'une libération de type flash jusqu'à une libération de type lent et contrôlé peuvent être avantageusement

introduites dans la formulation galénique de l'invention.

La mélatonine et ses dérivés, compte tenu de leur caractéristique d'être un facteur de régulation du système circadien, est utilisable par exemple lors d'un voyage transméridien pour traiter le phénomène de "jet lag" (3). Pendant cette période, la plupart des personnes souffrent entre autres symptômes de troubles de l'humeur, de perturbation du sommeil, de modification de la vigilance au cours de la journée ; différentes études montrent effectivement une amélioration des symptômes de décalages horaires après un traitement à base de mélatonine ; plus récemment, il a été montré que des sujets qui subissaient des décalages horaires de 6 à 12 heures montraient une resynchronisation plus rapide des différents rythmes circadiens (6-sulphatoxymélatonine, cortisol, température, électrolytes urinaires, etc...) après un traitement par la mélatonine (4, 5).

D'autres applications de la régulation des rythmes circadiens conférée par administration de la mélatonine sont notamment :

- le travail posté :

il a été montré que la prise de mélatonine au moment du coucher des personnes soumises à différents types de travail posté (posté de 7 jours, changements progressifs, etc...) améliore la qualité et la durée du sommeil et la vigilance pendant la période d'activité (6) ;

- les sujets aveugles :

ces sujets ne perçoivent plus la lumière, le principal synchroniseur de leur horloge circadienne. La plupart d'entre eux maintiennent tout de même un entraînement correct de cette horloge sur le rythme

jour/nuit, probablement parce que d'autres signaux, telles les activités sociales, prennent le relais de l'environnement lumineux. Toutefois, l'horloge circadienne de certains aveugles n'est plus synchronisée et évolue en libre cours, c'est-à-dire avec sa période propre qui peut varier de 22 à 30 heures (7).

Ceci conduit à une alternance de périodes favorables et défavorables pour ces sujets en fonction de la synchronisation ou désynchronisation par rapport aux cycles jour/nuit ; la mélatonine devrait donc permettre de synchroniser l'horloge circadienne de ces aveugles et faire disparaître cette alternance entre périodes favorables et défavorables ;

- insomnie par retard de phase :

certaines sujets souffrent du syndrome de "sommeil retardé". Ce syndrome se traduit par des difficultés pour s'endormir, un réveil difficile, une faible vigilance et un niveau de performance réduit. Ce syndrome résulte d'un décalage de l'horloge circadienne par rapport à ses synchroniseurs externes. La prise de mélatonine, environ 2 heures avant le coucher, réduit l'intervalle coucher-sommeil de 2 heures, ainsi que la qualité du sommeil (8) ;

ceci s'applique également et de façon plus générale aux sujets qui ont un sommeil perturbé ou de mauvaise qualité en liaison ou non avec une pathologie, un syndrome de fatigue chronique, de l'anxiété, une dépression, ou avec l'âge du sujet, sachant que les concentrations nocturnes de mélatonine diminuent avec l'âge des sujets (9).

- le cancer :

la mélatonine administrée de manière chronique

durant l'après-midi (50 à 500 μ g) peut inhiber la croissance des tumeurs cancéreuses de la mamelle de rates induites par le diméthylbenzanthracène (DMBA) (10).

Par ailleurs, des effets positifs de la mélatonine sur l'évolution de certains types de cancer (prostate, hypophyse, mélanome, leucémie, etc...) ont été observés expérimentalement chez le rat ou la souris (11) ; chez l'homme, des rapports ont suggéré l'efficacité thérapeutique de la mélatonine dans le traitement de carcinomes du poumon, de l'estomac ou du sein ou de leucémie (11, brevet US 4,855,305).

Il a également été montré qu'un effet de la mélatonine sur les stress saisonniers (12).

Les applications de la mélatonine et de ses dérivés sont très nombreuses et décrites dans différentes publications (brevets EP513702, EP438856, WO90/14084, WO88/07367, WO89/04659) et sont incorporées à cette demande de brevet à titre de référence.

Tous les dérivés de la mélatonine, analogues, homologues tels que décrits par exemple dans les brevets US 4,880,826, WO87/0432, WO89/04659 notamment, sont également incorporés par référence à la présente demande comme principes actifs avantageux de l'invention.

Il semble cependant qu'aucune voie d'administration décrite ne présente les qualités requises d'administration de ces composés pour notamment un rétablissement de l'horloge interne et des cycles circadiens, lesquelles qualités sont à la fois des qualités de confort puisque ce traitement s'adresse souvent à des personnes en bonne santé, et d'autre part, d'efficacité rapide, à court terme, et

d'une durée suffisamment longue de telle façon qu'il y ait effectivement un rétablissement du rythme avec le rétablissement des différents marqueurs chronobiologiques tels que cités plus haut.

Différentes formes ont été proposées. On pourra citer à titre d'exemple la demande de brevet WO93/07870 qui est un dispositif pour administration transdermique de mélatonine. Cette demande de brevet revendique l'utilisation du système transdermique déjà connu et commercialisé, pour l'application particulière à la mélatonine.

La demande de brevet WO91/0690 est une composition bioadhésive homogène qui permet une adhésion sur les muqueuses, en particulier buccales, pendant un temps minimum de 6 heures et permettant une administration lente et contrôlée de la mélatonine par voie transmucoale exclusivement, il ne permet pas cependant une action rapide qui est nécessaire dans certaines circonstances.

La demande de brevet EP518468 est également relative à une formulation galénique à libération contrôlée de la mélatonine qui est un mode d'administration sélectionné parmi les formes orale, parentérale, rectale ou transdermique.

- Description détaillée de l'invention :

Dans la description qui suit, on appellera indifféremment "composition galénique" ou "formulation galénique" toute association de constituants à but pharmacologique, prophylactique ou thérapeutique.

La mélatonine subit un effet de premier passage hépatique très important qui lui confère une biodisponibilité absolue (mesurée par le rapport des concentrations plasmatiques de mélatonine et par le

rapport des aires sous les courbes respectives) faible ou variable. En effet, la comparaison des concentrations systémiques (ou salivaires) de mélatonine après administration orale comparées à celles obtenues après administration intraveineuse conduit à une biodisponibilité très variable d'un sujet à l'autre (13).

Comme les métabolites de la mélatonine et en particulier la N-acétyl sérotonine, le 5-méthoxy tryptamine et la 6-hydroxy mélatonine qui conduit par conjugaison à la 6-sulfatoxy mélatonine et à la 6-glucurono mélatonine (14) sont inactifs, il en résulte une grande variabilité des concentrations plasmatiques de la mélatonine et une biodisponibilité incomplète et/ou variable inter-individuellement.

Comme de plus les demi-vies biologiques de la mélatonine sont très courtes et voisines selon les auteurs de 10 minutes pour la première demi-vie et de 60 minutes pour la deuxième, cela conduit à rechercher un système d'administration évitant le premier passage hépatique (15).

Le système de l'invention est une composition ou formulation galénique à libération contrôlée mucoadhésive et caractérisée en ce qu'elle associe au moins deux couches,

- l'une (A) est mucoadhésive et permet une libération lente du principe actif et notamment de la mélatonine ou l'un de ses dérivés à la fois par voie transmucoale et par voie orale, notamment dans la salive si la composition galénique est implantée dans la bouche,

- l'autre (B) n'est pas mucoadhésive et permet une libération rapide du ou des principes actifs dans

la lumière de la cavité dans laquelle est implantée la composition galénique et notamment dans la bouche.

Les vitesses de transfert lentes visées pour la première couche (A) sont de 0,02 mg/h à 1 mg/h selon les applications ; les vitesses de transfert rapides visées pour la couche (B) sont de 0,2 mg/h à 10 mg/h selon les applications.

Par le terme de "rapide" pour la couche à libération rapide on entend une libération flash, immédiate qui peut se prolonger pendant 2 à 5 heures. Cette couche non mucoadhésive permet donc de libérer une certaine quantité de mélatonine nécessaire à donner le top chronobiologique clair.

Autrement dit, la composition galénique de l'invention bicouche mucoadhésive présente à la fois les avantages d'un confort d'utilisation, de pouvoir conférer le top chronobiologique clair du démarrage souhaité de l'action ; ce top est donné par une dose de charge dont la rapidité est suffisante pour conduire à des concentrations plasmatiques élevées de mélatonine de façon qu'elles soient largement supérieures au seuil de réponse de l'ensemble des sujets et deviennent de ce fait naturellement reconnues comme telles ; le relais est assuré par la couche dont un côté est mucoadhésif qui, lui, confère une libération contrôlée par les voies mucosales ou sublinguales et buccales citées plus haut ; le système en outre permet une adhésion à la membrane, supérieure à 10 heures, et le système peut être retiré à volonté au temps final désiré conduisant à un arrêt immédiat des effets de la mélatonine.

La composition galénique de l'invention est particulièrement avantageuse lorsqu'elle est placée dans la cavité buccale, mais il va de soi qu'elle

peut-être adaptable à toute cavité couverte de muqueuse telles les cavités anale ou vaginale.

Il apparaît clairement que ce système bicouche est particulièrement avantageux pour tous les composés actifs nécessitant une transmission rapide par flash dans le système circulatoire suivie d'une administration lente et contrôlée pendant plusieurs heures.

La bicouche est un des exemples d'une formulation galénique hétérofonctionnelle. D'autres types de formulations galéniques hétérofonctionnelles peuvent être mises en oeuvre, dont les fonctions de libération rapide, semi-rapide, lente ou très lente qui peuvent être associées dans la même formulation: à titre d'exemple, des formulations telles que décrites dans (16) dans lesquelles des microgranules fluidisées, de formulations différentes pourraient être mélangées et compressées avec du Carbopol® ou produit équivalent ; le résultat en serait également une formulation galénique mucoadhésive hétérofonctionnelle associant une libération rapide et une libération lente d'un même principe actif.

La composition galénique selon l'invention est plus particulièrement caractérisée en ce que la première couche (A) mucoadhésive contient au moins :

- une résine polymérique biocompatible, notamment du carbopol 934P® et/ou polyvinyl-pyrrolidone (POVIDONE) ou tout autre polymère adhésif biocompatible, ces deux résines agissant à titre d'agents d'adhésion et entrent dans cette couche à raison de 35 à 80% en poids de ladite couche et de préférence 50 à 75% en poids,
- un agent liant ou diluant à raison de 5 à 40% en poids de la bicouche mucoadhésive et de préférence de

10

10 à 30% ; un tel exemple d'agent liant est le phosphate dicalcique (ENCOMPRESS) ou d'autres liants de type hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose ou tout autre type d'ingrédient décrit dans la Pharmacopée US XXII ou USP XXII, p. 1857-1859,

- du méthocel BASF ou tout autre agent retard de type hydroxypropylméthylcellulosique ou équivalent, ne nécessitant pas d'adjonction d'eau à une concentration en poids de 3 à 20% et de préférence de 5 à 15%,

- du stéarate de magnésium à titre de lubrifiant à une concentration maximum de 1%, tout type de lubrifiant tel que cité dans la Pharmacopée US XXII, p. 1858, convenant également comme composant de cette couche mucoadhésive,

- de l'Aérosil 200 à titre d'agent d'écoulement ou tout équivalent telle la silice colloïdale anhydre (Carboxyl, siloïde), lequel est ajouté à la couche à une concentration maximum de 1% et de préférence à celle de 0,2%,

- la mélatonine ou l'un de ses dérivés tels que cités plus haut est ajoutée à la concentration de 0,05 à 2%, et de préférence de 0,3 à 1,5%.

Il est préférable de maintenir le niveau d'humidité faible dans la couche mucoadhésive de la composition galénique de l'invention.

Une telle couche bioadhésive a un contenu en eau de moins de 10% en poids, et de préférence moins de 6% et de préférence encore moins de 3% du poids total de la couche.

Comme cela sera indiqué dans l'exemple de réalisation indiqué plus loin, il est donc préférable de réaliser l'ensemble de cette forme galénique en

atmosphère sèche ou en humidité relative inférieure à 30%.

La couche à libération rapide (B) contient au moins :

- une résine polymérique de type Carbopol® tel que décrite ci-dessus comme agent de liaison ou tout autre agent assurant la même fonction à la concentration en poids de 2 à 15%, et de préférence de 8 à 12% ;
- un diluant de type lactose qualité Fast Flow ou tout type de diluant tel que décrit dans la table de référence ;
- un désintégrant de type Ac Di Sol qui est une carboxyméthylcellulose réticulée à la concentration de 1 à 30%, et de préférence de 3 à 15% ; il faut noter que, pour ce produit, plus le pourcentage est élevé, plus le relargage est rapide ; un pourcentage de 30% confère un relargage très rapide du principe actif, alors qu'un pourcentage de 1% donne un relargage très lent de l'ordre de 5 heures du principe actif ;
- la mélatonine est également ajoutée dans cette couche à libération rapide à la concentration de 0,2 à 10%, et de préférence de 1 à 6%.

En option, il est possible d'ajouter un colorant pour distinguer cette couche de l'autre, lequel colorant doit être ajouté à un maximum de 1% en poids du poids des composés de cette couche.

Les tableaux 1 et 2 ci-dessous montrent une composition type de chacune des couches (A) et (B) de l'invention contenant la mélatonine à titre de principe actif.

TABLEAU 1
COUCHE MUCOADHESIVE A LIBERATION PROLONGEE

	Pourcentage	Formule unitaire	Rôle des constituants	Pourcentage limite
Méthocel	10%	15 mg	agent retard	3-20
Mélatonine	1%	1,5 mg	principe actif	variable
Emcompress	22,5%	33,7 mg	liant-diluant	5-40
Carbopol 934 P®	65,3%	98 mg	agent d'adhésion	35-80
Stéarate de Mg	1%	1,5 mg	lubrifiant	max 1%
Aérosil 200	0,2%	0,3 mg	agent d'écoulement	max 1%
	100%	150 mg		

TABLEAU 2
COUCHE A LIBERATION RAPIDE

	Pourcentage	Formule unitaire	Role des constituants	Pourcentages limites
Ac Di Sol	11%	5,5 mg	désintégrant	1-30
Lactose fast flow	74%	37 mg	diluant	variable
Carbopol 934P®	11%	5,5 mg	agent de liaison	2-15
Mélatonine	3%	1,5 mg	principe actif	variable
Colorant	1%	0,5 mg		max 1%
	100%	50 mg		

L'invention est relative enfin à l'utilisation d'une telle composition galénique comme médicament pour le traitement des dérèglements du sommeil, pour le traitement de l'anxiété et notamment de l'anxiété saisonnière, pour le traitement du cancer et contre le vieillissement.

Les exemples ci-après sans caractère limitatif montreront tout l'intérêt de ce type de composition mucoadhésive bicouche contenant de la mélatonine pour un rétablissement rapide et durable du taux de mélatonine dans le plasma. Cet exemple n'est bien évidemment pas limitatif de l'utilisation de la mélatonine, ni de la composition particulière de la composition bicouche utilisée.

Dans cet exemple, la figure 1 représente le dosage plasmatique de trois sujets ayant fixé la composition bicouche à l'intérieur de la cavité buccale, sur la face interne de la lèvre inférieure, au temps 0 et l'ayant retiré au temps 7 heures. En abscisse est représenté le temps, et en ordonnée le concentration de mélatonine en pg/ml (picogrammes par millilitre).

- EXEMPLE I : fabrication de la composition mucoadhésive bicouche :

Le procédé de fabrication de la composition mucoadhésive bicouche se fait, dans un premier temps, par la fabrication de la couche à libération immédiate ou semi-lente non mucoadhésive, puis de la couche mucoadhésive suivie enfin par une compression finale des deux couches. Il va de soi que la variante dans laquelle on fabrique d'abord la couche mucoadhésive, puis la couche à libération immédiate, suivie par la compression finale des deux couches, est équivalente.

La composition réalisée dans l'exemple qui suit est celle représentée dans les tableaux 1 et 2 du point de vue des pourcentages de chacun des constituants.

- Fabrication de la couche à libération rapide ou semi-lente :

On introduit dans un mélangeur Turbula ou équivalent le lactose fast flow, le Carbopol® (préalablement tamisé), la mélatonine et le colorant; le tout est mélangé 10 minutes.

Il est ajouté ensuite de l'Ac Di Sol ou tout autre agent désintégrant équivalent et le tout est mélangé 10 minutes.

Le mélange est ensuite stocké dans un récipient adapté et pesé.

- Fabrication de la couche mucoadhésive :

Cette couche est faite par granulation par voie sèche et comprend les étapes suivantes :

1. Le Carbopol 934P® est introduit dans un mélangeur Turbula avec l'alcool (Aérosil) de sang, le tout étant mélangé 5 minutes.

2. Le mélange est ensuite tamisé sur un diamètre de grille de 500 μ m.

3. Le mélange ainsi tamisé est introduit dans un mélangeur de type Turbula et mélangé pendant 3 minutes.

4. La mélatonine est ensuite ajoutée, ainsi que le Méthocel, au mélange ci-dessus et agitée 10 minutes.

5. Puis, la moitié du Stéarate de magnésium ou autre lubrifiant équivalent préalablement tamisé est ajoutée et le tout mélangé pendant 3 minutes.

16

6. Puis, le mélange est récupéré, pesé et stocké dans un récipient adapté.

- Compaction ou première compression :

7. Le mélange de l'étape 6 est introduit dans le trémie d'alimentation d'un compacteur.

8. Les "galets" de l'étape 7 sont granulés sur un granulateur de type Erweka ou équivalent, équipé d'une grille de diamètre de 1 mm.

9. Le grain de l'étape 8 est introduit dans un mélangeur type Turbula ; l'encompress est ajouté et le tout mélangé pendant 10 minutes.

10. Au mélange de l'étape 9 est ajoutée la deuxième moitié du lubrifiant, par exemple le stéarate de magnésium, préalablement tamisé et le tout est mélangé pendant 3 minutes.

11. Ce mélange 10 est stocké dans un récipient adapté et pesé.

- Réalisation de la couche mucoadhésive : deuxième compression :

12. Le grain de l'étape 11 est reconditionné et introduit dans la trémie d'alimentation de la machine à compacter et la compression est ainsi initiée. Pour cette étape, les comprimés devront avoir une dureté suffisante pour avoir une friabilité inférieure à 1%, mais une aptitude à la compression doit exister pour permettre la réalisation du comprimé final.

- Compression finale :

1. Les comprimés mucoadhésifs sont introduits dans la première trémie d'alimentation et le mélange de type libération immédiate est introduit dans la deuxième trémie.

2. La quantité de poudre qui doit alimenter la chambre de compression est réglée.

3. La compression finale est réalisée avec un suivi de la dureté et du poids de la composition finale.

Toute cette fabrication doit être réalisée en bloc sec, c'est-à-dire HR inférieur à 30%.

- EXEMPLE II : effet de l'administration de la composition galénique de l'invention sur le taux plasmatique de mélatonine de sujets normaux :

Les concentrations plasmatiques de mélatonine ont été étudiées chez 3 individus traités avec le comprimé présenté en exemple I.

Trois sujets; 2 hommes et une femme âgés respectivement de 31, 50 et 50 ans ont présenté des concentrations de mélatonine au jour J-1 à T0 (9 h 30), T0 + 1 h (10 h 30) et T0 + 4 h (13 h 30) inférieurs à la limite de quantification de la méthode RIA décrite ci-après. Le jour suivant, à J0, ils ont appliqué à T0 (9 h 30) le comprimé mucoadhésif à l'intérieur de la lèvre inférieure à la hauteur de l'incisive et l'ont gardé jusqu'au temps T0 + 6 h (16 h 30).

Le comprimé était dosé à 1,5 mg de mélatonine dans la couche mucoadhésive à libération programmée et à 1,5 mg de mélatonine dans la couche extérieure ou dose charge.

Des prélèvements sanguins en tubes héparinés ont été réalisés aux temps T0 (avant mise en place du comprimé) et à T0 + 0.5 h, T0 + 1 h, T0 + 2 h, T0 + 3 h, T0 + 4 h, T0 + 5 h, T0 + 6 h, T0 + 7 h. Après centrifugation et recueil du plasma, un dosage de la mélatonine a été réalisé par méthode RIA (17, 18) dont

les anticorps sont en provenance de Stock Grand (UK) avec traceur tritié (Amersham). Cette méthode permet une détermination des concentrations entre 10 pg/ml et 200 pg/ml. La limite de quantification était de 10 pg/ml. Des dilutions adéquates ont été réalisées pour le dosage des concentrations plasmatiques de la mélatonine sur les trois profils.

Les concentrations mesurées ont été les suivantes (cf. tableau ci-dessous) et la courbe de la figure 1 représente la concentration moyenne des sujets.

Temps (h)	Concentration moyenne (pg/ml)
0	0
0.5	254
1	1632
2	2375
3	1790
4	850
5	750
6	1050
7	283

Il a été démontré que les concentrations diurnes de mélatonine sont faibles, ce qui a été vérifié sur les 3 sujets pour lesquels les concentrations étaient inférieures à la limite de quantification (< 10 pg/ml) à J-1. L'administration ayant été réalisée à J0 de 9 h 30 à 16 h 30, les concentrations plasmatiques rencontrées sur ces 3

sujets sont le reflet de la mélatonine exogène administrée par le comprimé mucoadhésif.

Le comprimé a été parfaitement toléré; aucune gêne n'étant ressentie un quart d'heure après la pose et jusqu'à son enlèvement. Les sujets ont ressenti l'envie de dormir 2 h après la pose du comprimé caractérisée chez les 3 sujets par l'envie de faire la sieste pour l'un, un babillement inhabituel pour l'autre et la sensation d'avoir dormi 3 heures la veille (malgré une bonne nuit) pour le dernier. Aucune gêne n'a été ressentie pour la prise du repas de 13 h à 13 h 30 (boisson et nourriture). Le comprimé a été retiré avec action mécanique du doigt. Il n'a résulté de cette administration aucun effet secondaire général ou local montrant une excellente tolérance clinique du comprimé.

- CONCLUSION :

De telles compositions galéniques telles que décrites ci-dessus dans l'invention sont particulièrement avantageuses à plusieurs titres.

Le premier est le confort d'utilisation puisque les composés qui adhèrent à l'intérieur de la bouche au niveau de la muqueuse sont relativement stables, permettent une alimentation normale et ne sont pas gênants pour les sujets.

Un autre avantage est que, sitôt le comprimé enlevé, les concentrations plasmatiques de mélatonine décroissent pour devenir inférieures à la limite de quantification.

L'avantage essentiel apparaît clairement à l'observation de la figure 1 qui indique bien l'effet immédiat de flash conféré grâce à la couche (B) non mucoadhésive suivi d'un relargage contrôlé et continu

grâce à la deuxième couche mucoadhésive. On pourra, à titre de comparaison, comparer cette courbe aux courbes données par exemple dans le brevet EP518468 dans lequel l'apparition de la mélatonine dans le plasma est relativement lente, mimant le cycle normal de l'apparition et de la disparition au cours de la nuit.

Les cinétiques plasmatiques de mélatonine données dans les figures 5 et 6 de la demande de brevet WO93/07870 font apparaître une lente augmentation de la concentration de la mélatonine dans le plasma (voir notamment la figure 6 et la figure 8 dudit brevet).

La même observation peut être faite quant aux cinétiques plasmatiques de la mélatonine obtenues à partir de la composition bioadhésive décrite dans la demande de brevet WO91/06290 qui montrent une augmentation lente et continue de la mélatonine dans le plasma, du fait de la libération prolongée du principe actif.

Aucun système n'a montré le double avantage du passage immédiat suivi d'une libération semi-lente et contrôlée pendant toute la durée du maintien de la composition galénique de l'invention sur la muqueuse.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lewy A.J., Wehr T.A., Goodwin F.K., Newsome D.A., Markey S.P., 1980. Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science* 210:1267.
2. Arendt J., Broadway J., 1987. Light and melatonin as zeithebers in man.
3. Arendt J., Aldhous M., English J., Marks V., Arendt K.H., Marks M; and Folkard S., 1987. Some effects of jet lag and their alleviation by melatonin. *Ergonomics*, 30:1379.
4. Samel A., Maas H., Vejroda M., Wegman H.M., 1989. Influence of melatonin treatment on human circadian rhythmicity. in "Aviation, Space and Environmental Medicine" Abst 485, p. 52.
5. Nickelsen T., Land A., Bergau L., 1991. The effect of 6-,9- and 11-hour time shifts on circadian rhythms: adaptation of sleep parameters and hormonal patterns following the intake of melatonin or placebo. In 'Advances in Pineal Research: 5', Arendt J., Pévert P. (Eds), John Libbey & Co Ltd, p. 306.
6. Folkard S. Arendt J., Clark M., 1990. Can melatonin improve shift workers' tolerance of the night shift ? Some preliminary findings. *Interdisciplinary Cycle Research, Proceeding of the European Society for Chronobiology*.
7. Aldhous M., Arendt J., 1991. Assessment of melatonin rhythms and the sleep-wake cycle in blind subjects. in 'Advances in Pineal Research:5', Arendt J., Pévet P. (Eds), John Libbey & Co Ltd, p. 307.
8. Tzischinsky O., Dagan Y., Lavie P., 1993. The effects of melatonin on the timing of sleep in patients with delayed sleep phase syndrome. in

- "Melatonin and the pineal gland-From basic science Publishers P.V., p. 351.
9. Touitou Y. et al., 1981. "Age- and Mental Health-Related Circadian Rhythms of Plasma Levels of Melatonin, Prolactin, Luteinizing Hormone and Follicle-Stimulating Hormone in Man", J. Endocr. 91:467-475.
 10. Tamarkin L., Almeida O.F.X., Danforth D.N., 1985. Melatonin and malignant disease.
 11. Blask D.E., 1993. Melatonin in oncology. In "Melatonin: biosynthesis, physiological effects, and clinical applications", Yu H.S., Reiter R.J. (Eds), CRC Press, Boca Raton, Floride, p. 447.
 12. Wirz. Justice et al. (1990). J. Psychiat. Res. 24(2):129-137.
 13. Waldhauser F. Waldhauser M., Lieberman R. et al., 1984. "Bioavailability of Oral Melatonin in Human". Neuroendocrinology 39:307.313.
 14. Hing Sing Yu 1993.
 15. Mallo C., Zaidan R., Galyg et al. 1990. "Pharmacokinetics of Melatonin in Man after Intravenous Infusion and Bolus Injection". Eur. J. Clin. Pharmacol. 38:297-301.
 16. RITSCHER W.A. et al. Peroral solid dosage forms with prolonged action in DRUG DESIGN, vol. 4 (E.J. ARIEN Ed.), Academic New York, 1973, chap. 2, p. 37.
 17. Arendt J., Sizonenko P.C., Pauniner L. "Melatonin Radioimmunoassay". 1975. J. Clin. Endocrinol. Metab. 40:347-350.
 18. Howanitz P.J., Howanitz J.H. 1983. "Direct Radioimmunoassay for Melatonin in Plasma". Clin. Chem. No. 2, 29:396-397.

REVENDICATIONS

1. Formulation galénique mucoadhésive hétérofonctionnelle :

- contenant un principe actif choisi dans le groupe constitué par la mélatonine, les dérivés de la mélatonine, la digoxine, l'héparine, l'hydromorphone, la théophiline, le buprénorphine, la morphine,

- associant au moins deux couches :

- l'une (A) est mucoadhésive et permet une libération prolongée du ou des principes actifs à la fois par voie transmucoale et par voie orale,

- l'autre (B) non mucoadhésive permet une libération immédiate ou semi-lente par voie orale du ou des principes actifs,

caractérisée en ce que

a) la couche (A) mucoadhésive contient au moins :

- un agent d'adhésion choisi dans le groupe constitué d'une résine polymérique biocompatible de type Carbopol® à la concentration en poids de 35 à 80%,

- un liant diluant de type hydroxyméthylcellulose ou hydroxypropylcellulose, tel l'Emcompress à une concentration en poids de 5 à 40%,

- un agent retard de type hydroxypropylméthylcellulose de type Méthocel à une concentration en poids de 3 à 20%,

- un lubrifiant de type stéarate de magnésium à un maximum de 1% en poids,

- un agent d'écoulement de type Aérosil 200 à une concentration maximale de 1%,

- un principe actif à une concentration compatible avec l'effet pharmacologique recherché,

b) la couche (B) contient au moins :

- un agent de liaison de type Carbopol® ou polyvinylpyrrolidone à la concentration de 2 à 15%,

- un désintégrant de type Ac Di Sol à la concentration de 1 à 30%,
- le principe actif à une concentration efficace pour l'effet pharmacologique recherché,
- un diluant type lactose fast flow de 60 à 80%,
- le cas échéant, un colorant à la concentration maximum de 1%.

2. Formulation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le principe actif est la mélatonine ou l'un quelconque de ses dérivés, actifs à la dose de 0,05 à 2%.

3. Formulation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que le principe actif est la mélatonine ou l'un quelconque de ses dérivés, actifs à la dose de 0,3 à 1,5%.

4. Formulation selon une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que l'agent retard est présent à la concentration de 8 à 12%.

5. Formulation selon une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le liant diluant est présent à la concentration de 15 à 30%.

6. Formulation selon une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que l'agent d'adhésion est le carbopol [®] à la concentration de 45 à 75% dans la couche (A) et de 8 à 12% dans la couche (B).

7. Utilisation d'une formulation galénique mucoadhésive hétérofonctionnelle selon l'une des revendications 1 à 6 à la restauration rapide et prolongée dans le plasma des mammifères du principe actif contenu dans ladite formulation.

8. Utilisation selon la revendication 7, caractérisée en ce que le principe actif est la mélatonine ou l'un de ses dérivés, dont la dose se situe entre 0.05 et 2%.

9. Utilisation selon la revendication 8, caractérisée en ce que le principe actif est la

mélatonine ou l'un de ses dérivés, dont la dose se situe entre 0.3 et 1,5%.

10. Utilisation selon l'une des revendications 7 à 9, dans la fabrication d'un médicament pour le traitement des dérèglements du sommeil.

11. Utilisation selon l'une des revendications 7 à 9, dans la fabrication d'un médicament pour le traitement de l'anxiété, et notamment de l'anxiété saisonnière.

12. Utilisation selon l'une des revendications 7 à 9, dans la fabrication d'un médicament pour le traitement du cancer.

13. Utilisation selon l'une des revendications 7 à 9, dans la fabrication d'un médicament contre le vieillissement.

1/1

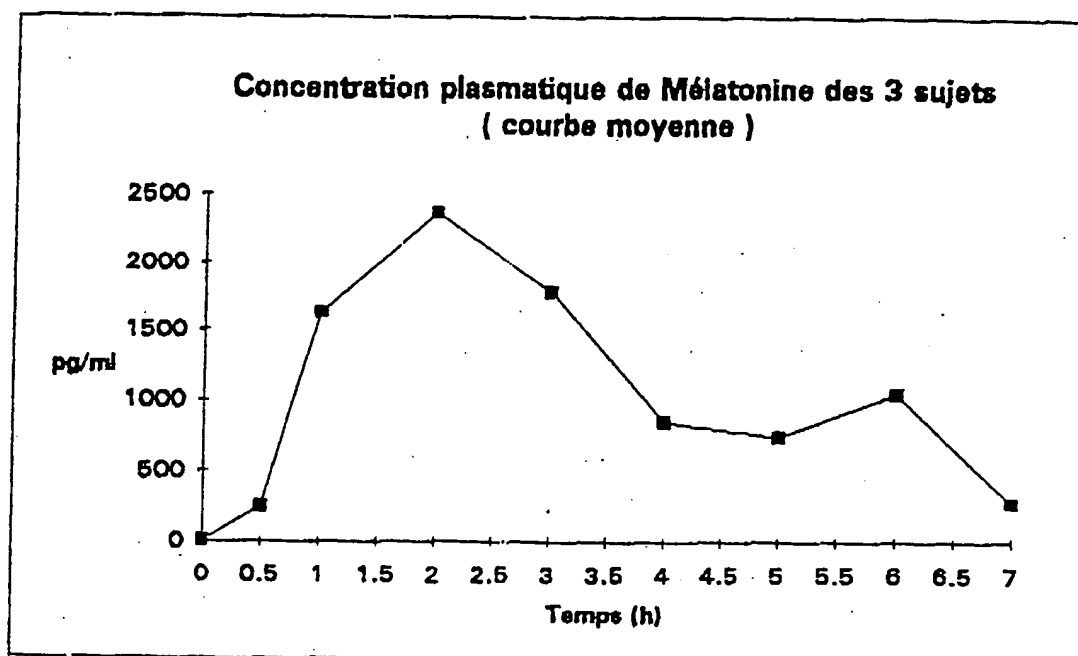


Figure 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internal . Application No

PCT/FR 95/00417

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K9/24 A61K31/40

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 159 604 (TOYO BOSEKI KABUSHIKI KAISHA) 30 October 1985 see page 2, line 23 - page 10, line 14 see page 38, line 22 - page 42, line 14 see figures 13-16 ---	1-13
A	EP,A,0 020 777 (TEIJIN LIMITED) 7 January 1981 see page 2, line 26 - line 36 see page 4, line 5 - line 28 see page 6, line 18 - line 35 see page 9, line 20 see page 10, line 2 - page 12 ---	1-13
A	WO,A,91 06290 (RIKER LABORATORIES, INC.) 16 May 1991 cited in the application see page 44; example 64 ---	1-13

-/--

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 July 1995

Date of mailing of the international search report

22.08.95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Benz, K

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat Application No
PCT/FR 95/00417

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO,A,87 04342 (KEY PHARMACEUTICALS, INC.) 30 July 1987 see the whole document ---	1
A	US,A,4 250 163 (NAGAI ET AL.) 10 February 1981 see the whole document ---	1
A	EP,A,0 518 468 (NEURIM PHARMACEUTICALS (1991) LIMITED) 16 December 1992 cited in the application see page 2, line 49 - page 3, line 12 -----	10-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internati Application No

PCT/FR 95/00417

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0159604	30-10-85	JP-C- 1832298	29-03-94
		JP-B- 5030808	11-05-93
		JP-A- 60215622	29-10-85
		JP-C- 1504244	28-06-89
		JP-A- 60248609	09-12-85
		JP-B- 63047687	26-09-88
		US-A- 4740365	26-04-88
EP-A-0020777	07-01-81	JP-C- 1138989	11-03-83
		JP-A- 55062012	10-05-80
		JP-B- 57029448	23-06-82
		WO-A- 8000916	15-05-80
		US-A- 4292299	29-09-81
WO-A-9106290	16-05-91	AU-B- 634598	25-02-93
		AU-A- 6643090	31-05-91
		EP-A- 0498841	19-08-92
		JP-T- 5501261	11-03-93
WO-A-8704342	30-07-87	US-A- 4755386	05-07-88
		AU-B- 595283	29-03-90
		AU-A- 6849887	14-08-87
		DE-A- 3777483	23-04-92
		EP-A, B 0255827	17-02-88
		JP-T- 63502187	25-08-88
US-A-4250163	10-02-81	JP-C- 1623175	25-10-91
		JP-B- 2042810	26-09-90
		JP-A- 55118413	11-09-80
		CH-A- 638987	31-10-83
		DE-A- 2908847	11-09-80
		FR-A, B 2450610	03-10-80
		GB-A, B 2042888	01-10-80
		US-A- 4226848	07-10-80
EP-A-0518468	16-12-92	JP-A- 7002694	06-01-95

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR 95/00417

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A61K9/24 A61K31/40

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP,A,0 159 604 (TOYO BOSEKI KABUSHIKI KAISHA) 30 Octobre 1985 voir page 2, ligne 23 - page 10, ligne 14 voir page 38, ligne 22 - page 42, ligne 14 voir figures 13-16 ---	1-13
A	EP,A,0 020 777 (TEIJIN LIMITED) 7 Janvier 1981 voir page 2, ligne 26 - ligne 36 voir page 4, ligne 5 - ligne 28 voir page 6, ligne 18 - ligne 35 voir page 9, ligne 20 voir page 10, ligne 2 - page 12 ---	1-13
A	WO,A,91 06290 (RIKER LABORATORIES, INC.) 16 Mai 1991 cité dans la demande voir page 44; exemple 64 ---	1-13
-/-		

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *&* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

31 Juillet 1995

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

22.08.95

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Benz, K

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 95/00417

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO,A,87 04342 (KEY PHARMACEUTICALS, INC.) 30 Juillet 1987 voir le document en entier ---	1
A	US,A,4 250 163 (NAGAI ET AL.) 10 Février 1981 voir le document en entier ---	1
A	EP,A,0 518 468 (NEURIM PHARMACEUTICALS (1991) LIMITED) 16 Décembre 1992 cité dans la demande voir page 2, ligne 49 - page 3, ligne 12 -----	10-13

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

*Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 95/00417

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-0159604	30-10-85	JP-C- 1832298	29-03-94
		JP-B- 5030808	11-05-93
		JP-A- 60215622	29-10-85
		JP-C- 1504244	28-06-89
		JP-A- 60248609	09-12-85
		JP-B- 63047687	26-09-88
		US-A- 4740365	26-04-88
EP-A-0020777	07-01-81	JP-C- 1138989	11-03-83
		JP-A- 55062012	10-05-80
		JP-B- 57029448	23-06-82
		WO-A- 8000916	15-05-80
		US-A- 4292299	29-09-81
WO-A-9106290	16-05-91	AU-B- 634598	25-02-93
		AU-A- 6643090	31-05-91
		EP-A- 0498841	19-08-92
		JP-T- 5501261	11-03-93
WO-A-8704342	30-07-87	US-A- 4755386	05-07-88
		AU-B- 595283	29-03-90
		AU-A- 6849887	14-08-87
		DE-A- 3777483	23-04-92
		EP-A, B 0255827	17-02-88
		JP-T- 63502187	25-08-88
US-A-4250163	10-02-81	JP-C- 1623175	25-10-91
		JP-B- 2042810	26-09-90
		JP-A- 55118413	11-09-80
		CH-A- 638987	31-10-83
		DE-A- 2908847	11-09-80
		FR-A, B 2450610	03-10-80
		GB-A, B 2042888	01-10-80
		US-A- 4226848	07-10-80
EP-A-0518468	16-12-92	JP-A- 7002694	06-01-95